

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **09166697 A**

(43) Date of publication of application: **24 . 06 . 97**

(51) Int. Cl.

**G21G 4/04  
A61K 51/00  
// A61K 9/107  
A61K 9/50**

(21) Application number: **07327565**

(22) Date of filing: **15 . 12 . 95**

(71) Applicant: **HARADA NOBORU POLA CHEM  
IND INC**

(72) Inventor: **HARADA NOBORU  
TAKABAYASHI FUMIYO  
IYANAGI KOICHI**

(54) **SMALL RADIATION SOURCE AND  
PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING  
IT**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a small radiation source which enables an effective radiotherapy for deep cancer, etc.

SOLUTION: A dripping liquid containing water-soluble phosphate, organic high-molecular compounds and water is dripped into a hardening liquid containing water and

a water-soluble salt of a metal which is able to form a water-insoluble salt together with phosphoric acid. Then, small spheres which contain water insoluble metal phosphate including radioisotopes are precipitated to obtain a small radiation source that both consists of small spheres with average particle diameters of 0.01 to 10mm which contain water-insoluble metal phosphate (hydroxyapatite or tricalcium phosphate) and contains radioisotopes. The small radiation source is blended to make a pharmaceutical composition.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-166697

(43) 公開日 平成9年(1997)6月24日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
G 2 1 G 4/04			G 2 1 G 4/04	
A 6 1 K 51/00	ADU		A 6 1 K 9/107	F
// A 6 1 K 9/107			9/50	A
9/50			43/00	ADU

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平7-327565

(22) 出願日 平成7年(1995)12月15日

(71) 出願人 595176711

原田 昇

静岡県浜松市泉2-2-15

(71) 出願人 000113470

ポーラ化成工業株式会社

静岡県静岡市弥生町6番48号

(72) 発明者 原田 昇

静岡県浜松市泉2-2-15

(72) 発明者 高林 ふみ代

静岡県浜松市有玉西592-2

(72) 発明者 井柳 宏一

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ  
化成工業株式会社戸塚研究所内

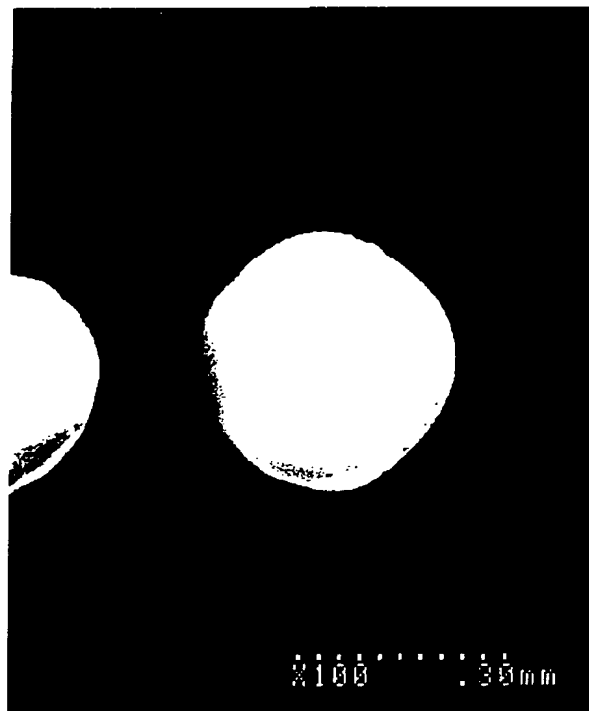
(74) 代理人 弁理士 遠山 勉 (外2名)

(54) 【発明の名称】 小線源及びそれを含有する医薬用組成物

(57) 【要約】

【課題】 深部癌等の有効な放射線治療が可能な小線源を提供することを課題とする。

【解決手段】 水可溶性リン酸塩と有機高分子化合物と水とを含む滴下液を、リン酸とともに水不溶性塩を形成しうる金属の水可溶性塩と水とを含む硬化液中に滴下し、放射性同位元素を含む水不溶性金属リン酸塩を含有する小球体を析出させ、水不溶性金属リン酸塩（ヒドロキシアパタイト又はリン酸三カルシウム等）を含む平均粒径0.01～10mmの小球体からなり、且つ放射性同位元素を含有する小線源を得る。これを配合して医薬用組成物とする。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 水不溶性金属リン酸塩を含有する平均粒径0.01~1.0mmの小球体からなり、且つ放射性同位元素を含有する小線源。

【請求項2】 前記小球体が、水不溶性金属リン酸塩と有機高分子化合物とを含有する、請求項1記載の小線源。

【請求項3】 前記有機高分子化合物が、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、ローカストビーンガム、カルボキシデキストランナトリウム、カラギーナン、ペクチンからなる群から選ばれる1種以上である、請求項2記載の小線源。

【請求項4】 水可溶性リン酸塩と有機高分子化合物と水とを含む滴下液を、リン酸とともに水不溶性塩を形成しうる金属の水可溶性塩と水とを含む硬化液中に滴下し、水不溶性金属リン酸塩と有機高分子化合物とを含有する小球体を析出させることにより得られる、請求項1~3のいずれかに記載の小線源。

【請求項5】 前記小球体が、水不溶性金属リン酸塩を主成分とし、有機高分子化合物を実質的に含まないものである、請求項1記載の小線源。

【請求項6】 水可溶性リン酸塩と有機高分子化合物と水とを含む滴下液を、リン酸とともに水不溶性塩を形成しうる金属の水可溶性塩と水とを含む硬化液中に滴下し、析出する水不溶性金属リン酸塩と有機高分子化合物とを含有する小球体を、焼成して有機高分子化合物を除去することにより得られる、請求項5記載の小線源。

【請求項7】 前記水不溶性金属リン酸塩がヒドロキシアパタイト又はリン酸三カルシウムである、請求項1記載の小線源。

【請求項8】 前記水不溶性金属リン酸塩が、 $^{32}\text{P}$ を放射性同位元素として含むものである、請求項1記載の小線源。

【請求項9】 癌治療に用いられる、請求項1記載の小線源。

【請求項10】 請求項1~9のいずれかに記載の小線源を含有する医薬用組成物。

【請求項11】 剤型が注射剤である請求項10記載の組成物。

【請求項12】 水可溶性リン酸塩と有機高分子化合物と水とを含む滴下液を、リン酸とともに水不溶性塩を形成しうる金属の水可溶性塩と水とを含む硬化液中に滴下し、水不溶性金属リン酸塩と有機高分子化合物とを含有する小球体を析出させる析出工程を含む、請求項1記載の小線源の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、癌の治療に有益な金属リン酸塩を主成分とする小球体からなる小線源に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 感染症が抗生物質の登場によって克服された現在、癌は人類が直面している未解決の重大な疾患の一つである。癌を克服すべく、種々の化学物質が開発されてきたが、癌細胞に対する毒性和正常細胞に対する毒性の差が少なく、癌を治療できる濃度まで投与量を挙げるができなかったり、副作用のため癌は治療できても延命作用にはつながらなかったりするなど、化学療法には多くの問題が残っている。

10 【0003】 この化学療法を補完する目的で放射線療法が行われているが、放射線も、抗癌剤同様、副作用の強さに問題があった。更に、放射線療法においては、肝臓、脾臓、脾臓等の深部癌に対しては、術中照射より他に対処の仕様がなかった。術中照射は患者に多大な負担をかけるため、体力の衰えた患者には適応し難く、また、同時に照射できる回数が制限されるため、その効果は限られたものになることが少なくなかった。

20 【0004】 このような状況下、化学療法や放射線療法の効果を上げるため、種々の工夫がなされてきた。例えば、抗癌細胞モノクローナル抗体等を抗癌剤に結合させ、癌配向性を高めたミサイル療法や、リピオドール等の沃素化油脂で癌の栄養血管を封鎖すると共に抗癌剤を担癌臓器に封じ込める抗癌剤閉塞療法などである。しかしながら、ミサイル療法には癌に到達したときの薬物のリリースに問題があり、一方、閉塞療法には、十分に閉塞し得る材料が無い、例えばリピオドールのように合成化学物質であるため閉塞材料に生体適合性がない等という問題があった。

30 【0005】 また、体内に小線源を注入する方法としては、酸化ジルコニウムをアクリル樹脂等のマイクロカプセルに封入する試みもなされたが、粒径のバラツキが大きい、樹脂の血中安定性に問題があり体内で放射性物質が漏出し正常部位に放射線を照射してしまう、等の欠点があった。

40 【0006】 一方、ヒドロキシアパタイト等の水不溶性金属リン酸塩について、その不定形粉末を抗癌剤等の担体として癌治療に用いたり、温熱療法の熱支持体として用いたり、癌栄養血管の閉塞剤として使用することは知られていたが、血管内壁に傷をつけにくい小球状に加工し、且つその内部に放射性同位元素を含有させて、この $\beta$ -壊変時に生ずる放射線を用いて患部内部より放射線治療を行うことは知られていなかった。また、そのような小球状の物質については知られていなかった。

## 【0007】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、このような状況を踏まえてなされたものであり、有効な癌治療が可能な小線源を提供することを課題とする。

## 【0008】

50 【課題を解決するための手段】 本発明者らはかかる実状に鑑みて、有効な癌治療、取り分け深部癌に対する閉塞

療法に有益な素材を求めて鋭意研究を重ねた結果、放射性同位元素を含むヒドロキシアパタイト等の水不溶性金属リン酸塩を含む一定粒径の小球体からなる小線源が有効であることを見だし、発明を完成させた。

【0009】すなわち、本発明は、水不溶性金属リン酸塩を含有する平均粒径0.01~10mmの小球体からなり、且つ放射性同位元素を含有する小線源に関する。この小線源は、水不溶性金属リン酸塩と有機高分子化合物とを含有するものであっても、また、水不溶性金属リン酸塩を主成分とし有機高分子化合物を実質的に含まないものであってもよい。好ましくは、水溶性リン酸塩と有機高分子化合物と水とを含む滴下液を、リン酸とともに水不溶性塩を形成しうる金属の水溶性塩と水とを含む硬化液中に滴下し、水不溶性金属リン酸塩と有機高分子化合物とを含有する小球体を析出させることにより得られるものである。このうち、有機高分子化合物を実質的に含まない小線源は、好ましくは、析出する水不溶性金属リン酸塩と有機高分子化合物とを含有する小球体を、更に焼成して有機高分子化合物を除去することにより得られるものである。

【0010】本発明の放射性同位元素を含む小線源は、患部において、 $\beta$ -壊変によって生ずる放射線により癌放射線治療を生体内において行うことができる。本発明の小線源は、小球体の構成成分であるヒドロキシアパタイト等の金属リン酸塩が生体成分であるため、異物認識反応を受けないことが期待できる。更に、その形状が従来には知られていない球状であることから、注射時に血管を傷つけないこと、生体適合材料であり血液中で分解されないこと及び構造が堅固であり変形することにより患部から他の部位に漏出しないこと等の効果が期待できる。

【0011】以下に、本発明について詳細に述べる。

【0012】(1) 本発明の小線源

本発明の小線源は、水不溶性金属リン酸塩を含有し、球状の形状をとる小球体からなり、且つ放射性同位元素を含むことを特徴とする。ここで球状とは、球ないしは球に対して20%以内の歪みを許容した滑らかな表面を有する形状を意味する。大きさは、平均粒径(球の平均直径)が0.01~10mm、好ましくは0.05~1mmである。平均粒径がこの範囲であれば、血管内への投与が可能で且つ癌に容易に到達することができる。

【0013】水不溶性金属リン酸塩としては、好ましくはカルシウム、ストロンチウム、ジルコニウム、バリウムからなる群から選ばれる金属のリン酸塩である。そのうち、生体に豊富なカルシウムのリン酸塩が好ましい。さらに、このような金属リン酸塩として、ヒドロキシアパタイト又はリン酸三カルシウムが好ましい。

【0014】放射性同位元素は、水不溶性金属リン酸塩中に含まれていてもよく、また小球体に配合される他の成分中に含まれてもよいが、水不溶性金属リン酸塩中に

含まれるのが好ましい。すなわち、リン原子及び水不溶性金属リン酸塩を構成する上記金属は、非放射性のものでも放射性同位元素でもよいが、少なくともこれらのリン原子もしくは金属原子のいずれかが放射性同位元素であるのが好ましい。より好ましくは、リン原子の放射性同位体である $^{32}\text{P}$ を放射性同位元素として含むのがよい。これは、 $^{32}\text{P}$ の半減期が治療の効果をj得る上では十分に長いが、放射線の副作用を発現するほど長くはないためである。

10 【0015】本発明の小線源を構成する小球体には、前記水不溶性金属リン酸塩の他に、バインダーとして有機高分子化合物を含有させることができる。有機高分子化合物としては、上記リン酸の水不溶性塩を形成する対金属イオンによって硬化可能な高分子化合物であればよいが、具体的には、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、ローカストビーンガム、カルボキシデキストランナトリウム、カラギーナン、ペクチン等が例示できる。このうち、アルギン酸ナトリウムが最も好ましい。

20 【0016】また、本発明の小線源を構成する小球体は、前記水不溶性金属リン酸塩を主成分とし、有機高分子化合物を実質的に含有しない者であってもよい。本発明の小球体は、このように前記水不溶性金属リン酸塩を含有するものであるが、本発明の効果を損なわない範囲において、他に種々の任意成分が含有されていてもよい。このような他の任意成分としては、炭酸カルシウムや硫酸カルシウム等の種々の無機塩、シリカ等が挙げられる。

30 【0017】本発明の小球体が水不溶性金属リン酸塩を主成分とする場合は、前記小球体における水不溶性金属リン酸塩の好ましい含有量は70~100重量%、好ましくは90~100重量%である。そのうち、各成分の好ましい含有量は、小球体中リン酸が0.1~70重量%、金属が0.1~70重量%であり、更に好ましくは、リン酸が0.5~30重量%、金属が0.5~30重量%である。尚、この場合、有機高分子化合物は実質的に含まれないが、これは具体的には、有機高分子化合物の含有量が0.1重量%程度以下であることを意味する。

40 【0018】また、本発明の小球体に有機高分子化合物が含有される場合は、各成分の好ましい含有量は、リン酸が0.1~50重量%、金属が0.1~50重量%、有機高分子化合物が0.1~60重量%である。更に好ましくは、リン酸が0.5~30重量%、金属が0.5~30重量%、有機高分子化合物が0.5~40重量%である。

【0019】本発明の小球体中、放射性同位元素の好ましい含有量は、小球体1個当たり $1 \times 10^5 \text{ d p m} \sim 1 \times 10^{10} \text{ d p m}$ 、より好ましくは $1 \times 10^6 \text{ d p m} \sim 1 \times 10^8 \text{ d p m}$ である。

50 【0020】(2) 本発明の小球体の製造方法

本発明の小球体は、次のような方法で製造することができる。即ち、水可溶性リン酸塩と有機高分子化合物と水とを含む滴下液を、リン酸とともに水不溶性塩を形成しうる金属の水可溶性塩と水とを含む硬化液中に滴下し、水不溶性金属リン酸塩と有機高分子化合物とを含有する小球体を析出させる析出工程を含む方法により製造される。

【0021】前記析出工程においては、滴下液を硬化液中に滴下することによって、有機高分子化合物の硬化と水不溶性金属リン酸塩の生成が起こり、更に有機高分子化合物の表面張力の作用により、水不溶性金属リン酸塩と有機高分子化合物とを含む小球体が析出する。滴下液を硬化液に滴下する場合は、目的とする小球体の大きさにもよるが、滴下粒子が微細粒となるように注射器等で滴下するのが好ましい。

【0022】滴下液中における有機高分子化合物の濃度は、好ましくは0.1～4重量%、より好ましくは0.2～2重量%である。滴下液中に含まれる水可溶性リン酸塩としては、リン酸水素二アンモニウム、<sup>32</sup>P-リン酸水素二アンモニウム、リン酸アンモニウム、<sup>32</sup>P-リン酸アンモニウム、リン酸トリエチルアンモニウム、<sup>32</sup>P-リン酸トリエチルアンモニウム等の有機アミン塩等が例示でき、このうち、リン酸水素二アンモニウム、<sup>32</sup>P-リン酸水素二アンモニウム、リン酸アンモニウム、<sup>32</sup>P-リン酸アンモニウムが特に好ましい。滴下液中における水可溶性リン酸塩の濃度は、好ましくは2～10重量%、より好ましくは3～8重量%である。

【0023】硬化液中に含まれる、リン酸とともに水不溶性塩を形成しうる金属の水可溶性塩としては、硝酸カルシウム、酢酸カルシウム等の水可溶性カルシウム塩や、硝酸ストロンチウム、硝酸ジルコニウム、硝酸バリウム等が例示でき、このうち、硝酸カルシウムが特に好ましい。この水可溶性塩中の金属が、滴下液の滴下により供給されるリン酸とともに、本発明の小球体を構成する水不溶性金属リン酸塩を形成する。硬化液中における水可溶性塩の濃度は、好ましくは4～15重量%、より好ましくは5～10重量%である。また、硬化液は予めpH9～11程度に調整するのが好ましい。

【0024】硬化液中に析出した小球体は、ろ過等によって回収され、本発明の水不溶性金属リン酸塩と有機高分子化合物とを含有する小球体として用いることができる。本発明においては、更に、前記析出工程で生成され回収された水不溶性金属リン酸塩と有機高分子化合物とを含有する小球体を焼成し、有機高分子化合物を除去することもできる。この焼成を行うことにより、有機高分子化合物が分解され、水不溶性金属リン酸塩を主成分とし且つ有機高分子化合物を実質的に含有しない小球体を得ることができる。焼成の条件としては、温度は900～1250℃程度であり、焼成時間は、小球体の量にもよるが、おおよそ12～72時間程度である。

【0025】このようにして得られる小球体を、更に必要に応じて分級することにより、望む粒径分布を有する小球体を得ることができる。尚、前述した本発明の小球体に含有され得る炭酸カルシウム等の他の任意成分は、例えば、滴下液又は硬化液中に予め含有させておく等の方法により、小球体に含有させることができる。

【0026】(3)本発明の血管閉塞剤及び医薬用組成物

本発明の小線源は、前述したように、生体適合性のある素材からなり且つ血管内壁に傷をつけにくい小球状に加工された小球体からなるものである。そのため、かかる小線源を含有する本発明の組成物は、癌治療、特に深部癌の治療の、体内放射線治療線源として有効に用いることができる。深部癌としては、具体的には膵癌、肝癌、胆嚢癌、脾臓癌が挙げられる。また、本発明の小線源は、放射線感受性が高いとされる子宮癌、乳癌、頭頸部癌等にも適用される。

【0027】本発明の医薬用組成物には、上記小球体以外に、通常の医薬用組成物で用いられる製剤化のための任意成分を含有することができる。任意成分としては、賦形剤、増量剤、結合剤、被覆剤、糖衣剤、安定剤、崩壊剤、着色剤、滑沢剤、pH調整剤、可溶化剤、分散剤、増粘剤、等張剤等が例示できる。

【0028】投与経路としては、経口投与、経直腸投与等も考えられるが、注射による投与が最も好ましく、従って、本発明の医薬用組成物は、剤型が注射剤であるのが好ましい。注射による投与としては、皮下投与、腹腔内投与、動脈投与、静脈投与等が例示できる。このうち、患部付近の動脈への動脈注射又は患部への直接投与が最も好ましい。

【0029】本発明の医薬用組成物の好適な投与量は、症状、性別、年齢、体型により異なるが、大凡、成人一人一日当たり、10mg～10000mgを一回乃至数回に分けて投与するのが好ましい。また、投与する組成物の放射性同位元素の含有量は $1 \times 10^5 \text{ p m} \sim 1 \times 10^8 \text{ d p m}$ 程度が好ましい。

【0030】本発明の医薬用組成物は生体物質ないしはその近似体であるので安全性に優れている。本発明の組成物を投与することにより、容易に術中照射をすることと同じ効果の放射線治療を行うことができる。

【0031】また、本発明の医薬用組成物には、癌放射線治療で用いられる各種の薬剤を含有させることができる。このような薬剤としては、リピオドールのような放射線造影剤ないしは血管閉塞剤、シスプラチン、SMA NCS、アドリアマイシン、アクチノマイシン、ネオカルチノスタチン、フルオロウラシルとその誘導体等の抗癌剤、プロモウラシル等の放射線増感剤、エトポシド等のアポトーシス誘導剤、ステロイドホルモン類、シクロフォスファミド等の免疫抑制剤、モルヒネ等の痛み止めのための麻薬等が例示できる。

## 【0032】

【発明の実施の形態】以下に例を挙げて発明の実施の形態について説明するが、本発明がこれらの例のみに限定を受けないことは言うまでもない。

【0033】＜例1：小球体の製造例＞コールドのリン酸水素二アンモニウムと<sup>32</sup>P-リン酸水素二アンモニウムとを混合して2重量%アルギン酸ナトリウム水溶液に溶解し、50  $\mu$ Ci/mlに放射線強度を調整した0.1Mリン酸水素二アンモニウム2重量%アルギン酸ナトリウム水溶液を調製し、これを滴下液とした。一方、硬化液としてトリエチルアミンを加えてpHを9に調整した硝酸カルシウムの0.5M水溶液を用意し、これに前記滴下液を注射器（注射針：33G）を用いて滴下して、小球体を析出させた。この小球体をろ過して回収した（小球体1）。

【0034】次いで、この小球体1を10℃/分の速度で1250℃まで昇温し、1250℃で1時間保って焼成し、アルギン酸を除去した。その後自然冷却して新たな小球体を得た（小球体2）。この小球体2の放射性同位元素の含有量をシンチレーションカウンターで測定したところ、一個当たり1499736.5 $\pm$ 220459.7dpmであり、放射線治療用の体内等小線源として十分な線量であることが判明した。また、この小球体2の形状は、直径の平均が400  $\mu$ mの球状であることが電子顕微鏡写真より明らかになった。（図1）

【0035】＜例2：製剤例＞例1で得られた小球体1を用いて、表1に示す処方に従って注射剤を調製した。即ち、表1の処方成分を混合分散し、アンプルに詰めて密封した後、滅菌して注射剤とした。

## 【0036】

【表1】表1

処方成分	処方割合
注射用蒸留水	98.1重量%
塩化ナトリウム	0.9重量%
小球体1	1重量%

\*  
表3

臓器	1時間	6時間	24時間	48時間
肝臓	5.1	19.8	17.5	11.2
腎臓	5.2	16.9	15.1	11.3
肺	1.3	6.3	9.3	7.8

## 【0043】

## 【実施例2】

＜抗腫瘍効果＞イノウエ等の方法（J. Sur. Oncol. 56, 269-276, 1994）に従ってBO  
P投与によって誘発されたハムスターの胆嚢癌を取り出

\*

【0037】＜例3：製剤例＞例1で得られた小球体2を用いて、表2に示す処方に従って注射剤を作成した。即ち、表2の処方成分を混合分散し、アンプルに詰めて密封した後、滅菌して注射剤とした。

## 【0038】

【表2】表2

処方成分	処方割合
注射用蒸留水	98.1重量%
塩化ナトリウム	0.9重量%
小球体2	1重量%

## 【0039】

【実施例】以下に本発明の実施例を説明する。

## 【0040】

## 【実施例1】

＜貯留性試験＞ラットを用いて投与した本発明の小線源の貯留性を調べた。即ち、ウィスター系雄性ラット1群5匹をペントバルビタールで麻酔した後、上腹部を正中に切開した。次いで、本発明の小線源である前記小球体2を腹腔内に21mg（28dpm/体重（mg））埋め込んで閉腹した。これを一定時間ごとに屠殺し、各臓器を取り出してホモジネートし、この放射線強度を液体シンチレーションカウンターで測定した。

【0041】これを臓器重量で除し、単位重量当たりの放射線強度を測定した。結果を表3に示す。これより、本発明の小線源である小球体は、投与箇所である腹腔に良く貯留し、他に放射性物質が移行していないことがわかる。従って、本発明の小線源を用いれば、正常臓器に放射線の影響を与えず、患部のみに高線量の照射を行うことが可能であり、従って、効率よい放射線治療ができることがわかる。

## 【0042】

【表3】

し、2×2mmの細片を作り、シリアン・ゴールデン・ハムスター（3匹）の大腿部皮下に移植して3週間後に、腫瘍が直径1cmの大きさになっているのを確認し、小球体2の20mgを生理食塩水に分散させて癌中に直接投与した。18日後に腫瘍の大きさを計測したと

ころ、30%縮小していた。また、腫瘍を取り出して観察したところ、内部のほとんどが壊死していることがわかった。これにより、本発明の小線源の癌を抑制する作用が明らかとなった。

【0044】

【発明の効果】本発明の小線源は、生体適合性のある素材からなり、且つ血管内壁に傷をつけにくい小球状に加工された小球体から構成されるため、安全性の高い体内放射線治療線源として有効に用いることができる。すなわち、高い安全性を保ちつつ患部に容易に投与すること

＊ができ、且つ患部から他の部位への漏出もないため、正常臓器に影響を与えずに患部のみに高線量の照射をすることが可能であり、術中照射と同じ効果の放射線治療を、患部の内部から効率よく行うことができる。

【0045】よって、かかる小線源を含有する本発明の医薬用組成物は、有効な癌の放射線治療、特に肺癌や肝癌等の深部癌に対する放射線治療に有効である。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の実施の形態中、例1で得られる小球体2の粒子構造を示す電子顕微鏡写真である。

【図1】

